

#3  
Plunkett  
PATENT  
USB00RBA 2/20/01

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Patrick RAMBAUD

Appl. No.: 09/685,961

Filed: October 16, 2000

For:

METHOD AND SYSTEM FOR MANAGING BATCHES OF  
IMMUNOCOMPETENT CELLS COLLECTED FROM HUMAN OR  
ANIMAL SUBJECTS FOR DEFERRED USE, AND RELATED  
THERAPY METHODS



Group: 1632

Examiner: UNASSIGNED

L E T T E R

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

Date: February 15, 2001

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
FRANCE	0000804	January 21, 2000

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 25-0120 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

YOUNG & THOMPSON

By

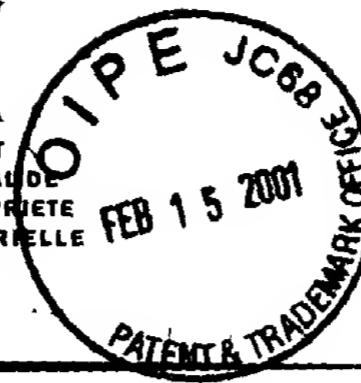
Robert J. Patch, #17,355

745 South 23<sup>rd</sup> Street, Suite 200  
Arlington, Virginia 22202  
(703) 521-2297

RJP:mdp  
USB00RBA

Attachment





# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 OCT. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260299

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU		Réserve à l'INPI <b>21 JAN. 2000</b>	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		<b>0000804 INPI</b> <b>21 JAN. 2000</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i> <b>IFB00 RBA PIC</b>			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i>		N°	Date / /
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date / /
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date / /
N°			
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) <p>Procédé et système de gestion de lots de cellules immuno-compétentes prélevées sur des sujets humains ou animaux en vue d'utilisations différées.</p>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
Nom ou dénomination sociale		<b>RAMBAUD</b> agissant au nom et pour le compte de la société <b>SANGKYA Ltd, société de droit irlandais en formation</b>	
Prénoms		<b>Patrick</b>	
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	<b>9, Chemin de Halage</b>	
	Code postal et ville	<b>77590</b>	<b>FONTAINE LE PORT</b>
Pays		<b>France</b>	
Nationalité		<b>Française</b>	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI
DATE		
LIEU		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
0000804		INPI 21 JAN. 2000
DB 540 W /260899		
Vos références pour ce dossier : (facultatif) IFB00 RBA PIC		
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		PONTET ALLANO & ASSOCIES SELARL
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	25, rue Jean Rostand PARC-CLUB ORSAY-UNIVERSITE
	Code postal et ville	91893 ORSAY CEDEX
N° de téléphone (facultatif)		
01.69.33.21.21		
N° de télécopie (facultatif)		
01.69.41.95.88		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		 Sylvain ALLANO CPI 96 03 03
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 . . . 1.**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /26/245

Vos références pour ce dossier (facultatif)	IFB00 RBA PIC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0000804	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Procédé et système de gestion de lots de cellules immuno-compétentes prélevées sur des sujets humains ou animaux en vue d'utilisations différées.		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
RAMBAUD Patrick agissant au nom et pour le compte de la société SANGKYA Ltd Société de droit irlandais en formation		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		RAMBAUD
Prénoms		Patrick
Adresse	Rue	9, Chemin de Halage
	Code postal et ville	77590 FONTAINE LE PORT
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualit' du signataire)</b>		Orsay, le 21 Janvier 2000   Sylvain ALLANO CPI 96 03 03

## DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
planches 112 et 212				07/03/00	21 JUIN 2000 - V D
planche abrigé				07/03/00	21 JUIN 2000 - V D
p. 16 à 21	p. 22		X	07/03/00	18 SEP. 2000 - V D

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

**"PROCEDE ET SYSTEME DE GESTION DE LOTS DE CELLULES  
IMMUNO-COMPETENTES PRELEVEES SUR DES SUJETS HUMAINS OU  
ANIMAUX EN VUE D'UTILISATIONS DIFFERES"**

La présente invention concerne un procédé de gestion  
5 de lots de cellules immuno-compétentes, notamment de  
leucocytes, lymphocytes ou de monocytes, prélevées sur  
des sujets humains ou animaux en vue d'utilisations  
différées. Elle vise également un système de gestion pour  
la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

10 Des travaux scientifiques et cliniques ont mis en  
évidence les vertus thérapeutiques de l'auto-utilisation  
de dérivés lymphocytaires et monocytaires qui contribue  
notamment à une augmentation de l'immunité cellulaire.

Une application prometteuse de cette méthode  
15 thérapeutique concerne la possibilité de renforcer  
l'immunité d'un patient à un moment de sa vie où ce  
renforcement s'avère nécessaire ou vital ou pour  
maintenir cette immunité au fil de sa vie.

Cependant, une difficulté importante à surmonter  
20 réside dans la disponibilité des lymphocytes ou monocytes  
d'un patient sur des périodes de temps qui pourraient  
être comprises entre plusieurs mois et plusieurs dizaines  
d'années. On connaît déjà des techniques de stockage  
25 cryogénique désormais largement utilisées dans de  
nombreux domaines de la biologie humaine et animale. Des  
banques ont notamment été mises en place pour la  
conservation et le stockage d'éléments biologiques.

Le document WO89/04168 divulgue un procédé  
d'isolement et de conservation de cellules  
30 hématopoïétiques de sang fœtal et néonatal. Ce procédé  
vise notamment l'utilisation thérapeutique de cellules

fœtales et néonatales pour des reconstitutions hématopoïétiques ou en thérapie génique, et peut être mis en œuvre pour la cryoconservation de cellules de sang fœtal ou néonatal à des fins de reconstitution autologue.

5        Les cellules immuno-compétentes (lymphocytes, cellules phagocytaires : monocytes, macrophages) jouent un rôle central dans le système immunitaire. En particulier, les lymphocytes stockent des informations au cours de la vie et sont le support de la mémoire de 10 l'immunité cellulaire et humorale. Ces cellules immuno-compétentes constituent en quelque sorte une bibliothèque, lymphocytaire en particulier, qui s'enrichit au cours de la vie, au fur et à mesure que l'individu rencontre des organismes étrangers, lors des infections virales, 15 parasites ou bactériennes. C'est grâce à elle que l'organisme peut minimiser l'impact des infections au cours de la vie. Le mécanisme d'action de l'immunité cellulaire est connu. Les informations sont notamment stockées dans les parois des lymphocytes, comme le montre 20 le facteur de transfert et de nombreuses publications. Ce mécanisme contribue également à la défense contre les cellules malignes.

D'une part, cette mémoire s'efface en partie avec le temps, comme le montre la nécessité de pratiquer des 25 rappels de vaccination pour conserver une protection efficace. En ce qui concerne l'immunité humorale, les taux d'anticorps baissent, rapidement pour les IgM, plus lentement pour les IgG et les IgA.

D'autre part, des erreurs s'introduisent avec le 30 temps et l'immunité devient souvent moins efficace avec les années. C'est à cause de cette dégradation que des

infections comme la grippe sont beaucoup plus graves chez les personnes âgées. Il y aurait donc intérêt à pouvoir conserver les informations acquises tout au cours de la vie.

5 Le document WO9953030 divulgue un procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes, comprenant, pour un sujet humain donné:

10 - un conditionnement et un stockage des lots de cellules immuno-compétentes dans un ou plusieurs centres de stockage,

15 - une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots successivement prélevés, cette bibliothèque personnelle conservant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées, et,

20 - en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain:

25 - un traitement de tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, et

30 - une localisation d'un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, suivie d'un transfert de ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.

35 Ce procédé procure ainsi à des patients une garantie de stockage de leurs lymphocytes sur le long terme, avec la perspective de pouvoir en disposer à tout instant pour notamment renforcer leur système immunitaire. Il devient alors possible de redonner aux personnes leur immunité antérieure et de transmettre une immunité cellulaire dans

des conditions de gestion rationnelle et fiable, et également de fournir un accès à leur code génétique correspondant à l'instant de prélèvement du sang.

Mais, au delà du besoin de conserver des cellules immuno-compétentes à des fins d'utilisation différée, se posent des questions importantes relatives à la définition d'un protocole approprié pour cette utilisation différée. En effet, il a été montré qu'une simple réinjection de cellules immuno-compétentes préalablement prélevées sur un sujet humain pouvait conduire à des problèmes immunitaires potentiellement sérieux. En outre, il a été montré que la qualité et l'efficacité potentielle des cellules immuno-compétentes prélevées pouvait être fortement dépendantes de l'état de santé général du sujet humain, avec des conséquences contraires sur les performances des procédés actuels.

Le but de la présente invention est de remédier à ces inconvénients en proposant un procédé pour la gestion de lots de cellules immuno-compétentes prélevées à des fins d'utilisation différée, qui intègre complètement pour des sujets humains et par extension pour des sujets animaux, la dimension de l'identité et de l'état de santé.

Cet objectif est atteint avec un procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes prélevées sur des sujets humains ou animaux en vue d'une utilisation différée, comprenant pour chacun de ces sujets humains ou animaux:

- un conditionnement et une conservation de lots de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, dans un ou plusieurs centres de stockage, et

- une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées 5 dans les cellules immuno-compétentes prélevées.

Suivant l'invention, ce procédé comprend en outre :

- une collecte d'informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal, réalisée préalablement ou au cours du prélèvement de cellules immuno-compétentes, 10 et
  - un traitement desdites informations caractéristiques pour déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes issues de la bibliothèque personnelle dudit sujet humain 15 ou animal.

Avec le procédé selon l'invention, des informations caractérisant l'état du sujet humain ou animal, notamment son état de santé et son état psychologique, peuvent être traitées à la fois pour déterminer l'opportunité de 20 prélever des cellules immuno-compétentes et pour sélectionner des paramètres d'un protocole d'utilisation différée.

Les informations caractérisant l'état du sujet animal ou humain sont de préférence obtenues à partir 25 d'un traitement d'un échantillon de sang prélevé sur le sujet humain ou animal. Elles peuvent comprendre des informations bio-électroniques résultant d'un traitement de mesures respectives du pH, du potentiel d'oxydo-réduction Rh2 et de la résistivité  $\rho$  du sang 30 préalablement prélevé, selon la méthode bioélectronique de Vincent.

Les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal peuvent aussi comprendre des informations issues d'un traitement d'images de cristallisation sensible du sang préalablement prélevé 5 sur ledit sujet humain ou animal, et/ou des informations obtenues par une étude de capillarité d'éléments du système pileux dudit sujet humain ou animal.

Les informations caractéristiques de l'état des sujets humains ou animaux et les informations 10 immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes desdits sujets humains ou animaux peuvent être avantageusement introduites dans un système expert utilisé pour déterminer des paramètres des protocoles d'utilisation différée. Ce système expert peut être conçu 15 pour procurer une interprétation des informations caractéristiques de l'état et des informations immunitaires d'un sujet humain ou animal par rapport à un gène particulier.

Le traitement des informations caractéristiques de 20 l'état d'un sujet humain ou animal peut être agencé pour fournir une détermination de proportions optimales respectives de différentes cellules immuno-compétentes en vue de leur utilisation différée, et notamment une détermination d'un rapport optimal entre lymphocytes T4 25 et T8.

Lorsque le procédé selon l'invention est mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de lymphocytes sur un sujet humain ou animal, les cellules immuno-compétentes préalablement prélevées 30 et conservées peuvent être soumises à un traitement ex-vivo préalablement à leur réinjection. Le procédé selon

l'invention peut aussi être mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de lymphocytes T avec une activité cytotoxique spécifique après croissance ex-vivo, ou dans un protocole de 5 thérapie génique.

On peut également avantageusement prévoir que le procédé selon l'invention comprenne en outre, avant l'étape de cryoconservation d'un lot de cellules immuno-compétentes, une étape initiale de cryogénérisation dudit 10 lot conçue pour provoquer la disparition des anticorps initialement présents dans ledit lot.

Ce procédé peut en outre comprendre, préalablement à toute réutilisation d'un lot de cellules immuno-compétentes, une étape pour vérifier la disparition des 15 anticorps dans ce lot.

Dans une forme particulière de mise en œuvre du procédé selon l'invention, celui-ci comprend en outre, lors d'une séquence de conditionnement d'un lot de cellules immuno-compétentes préalablement prélevées, une 20 étape de sélection immunomagnétique pour des lymphocytes ou monocytes purifiés.

Suivant un autre aspect de l'invention, il est proposé un système pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes, appartenant à des sujets humains ou 25 animaux sur lesquels ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée, mettant en œuvre le procédé selon l'invention, ce système comprenant pour chacun de ces sujets humains ou animaux:

- des moyens pour conditionner et pour conserver des lots 30 de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, dans un ou plusieurs centres de stockage, et

- des moyens pour constituer et pour enrichir une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées 5 dans les cellules immuno-compétentes prélevées.

Suivant l'invention, le système comprend en outre :

- des moyens pour collecter des informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal, préalablement ou au cours du prélèvement de cellules 10 immuno-compétentes, et
- des moyens pour traiter lesdites informations caractéristiques en vue de déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes issues de la bibliothèque personnelle dudit 15 sujet humain ou animal.

D'autres particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description ci-après. Aux dessins annexés donnés à titre d'exemples non limitatifs:

- la figure 1 est un schéma synoptique du procédé de 20 gestion selon l'invention; et
- la figure 2 est un chronogramme représentant les étapes principales du procédé de gestion selon l'invention.

Le procédé de gestion selon l'invention comprend en 25 général, en référence à la figure 1, une première séquence de caractérisation et d'identification de l'état du sujet humain ou animal, des séquences successives de prélèvement de cellules immuno-compétentes sur ledit sujet suivies par des séquences de cryoconservation et de 30 stockage de lots de cellules, et par une ou plusieurs séquences d'utilisation différées de cellules conservées.

Lors de la séquence de caractérisation et d'identification, des échantillons de sang et d'autres fluides et sécrétions telles que la salive ou l'urine sont prélevés sur le sujet humain ou animal. Des 5 échantillons de poils peuvent aussi être prélevés. L'échantillon de sang peut être traité par tout procédé biologique approprié pour fournir des informations caractérisant l'identité effective.

Par exemple, la méthode bioélectronique de Vincent, 10 qui comporte une mesure du pH, une mesure du potentiel d'oxydo-réduction  $rH_2$ , et une mesure de la résistivité  $\rho$  de l'échantillon de sang, procure une caractérisation intéressante de l'état de santé présent du sujet.

Une autre méthode utile d'évaluation biologique 15 consiste en le traitement et l'interprétation d'images de cristallisation sensible du sang, et fournit d'autres informations caractéristiques d'état concernant l'état de santé du sujet avec des données précises sur divers troubles physiologiques.

20 Des informations caractéristiques d'état fournies soit par une méthode bioélectronique soit par une méthode d'image de cristallisation sensible, peuvent être corroborées par des informations traitées à partir d'une étude de capillarité réalisée sur un échantillon de poil.

25 On peut également utiliser pour l'évaluation biologique du sujet concerné un procédé d'évaluation mettant en œuvre les effets photobiologiques de la lumière polarisée incohérente visible sur des cellules immunocompétentes (in-vitro et in-vivo).

30 Toutes les informations caractéristiques d'état sont rassemblées et traitées pour générer des données

d'identité qui peuvent être entrées dans un système expert pour lequel des règles spécifiques sont implémentées.

A la suite de la séquence de caractérisation et 5 d'identification qui vient d'être décrite, une séquence de prélèvement est réalisée à la condition que les données d'identité satisfassent des critères physiologiques pour autoriser cette séquence de prélèvement. Le sang est collecté et séparé afin 10 d'obtenir différents composants cellulaires tels que des lymphocytes ou des monocytes. Les différentes cellules obtenues par séparation sont identifiées, sélectionnées, préparées et si nécessaire traitées et fractionnées en une pluralité de n lots. Ces n lots de cellules immuno- 15 compétentes sont ensuite conditionnés, traités par cryogénie, conservés et stockés dans divers sites de stockages 1,...,i,...,n localisés pour assurer la meilleur niveau d'intégrité et de sécurité pour ces lots de cellules.

20 Il est à noter que l'on peut utiliser un procédé de sélection immunomagnétique pour les lymphocytes et les monocytes purifiés. Par ailleurs, des cryo-protectants peuvent être avantageusement mis en œuvre lors de cryo-conservation des cellules immunocompétentes, notamment 25 des lymphocytes.

Les cellules immunocompétentes sont de préférence conservées à une température comprise entre -80°C et -120°C. En effet, la conservation dans de l'azote liquide à -196°C pose souvent des problèmes d'infrastructure et 30 de logistique.

L'utilisation des lymphocytes en différé peut poser des problèmes s'il y a conservation des anticorps car avec le temps, il peut y avoir sur le sujet concerné une réaction de ses propres anticorps et un rejet de ceux-ci.

5 On peut prévoir une phase initiale de cryogénérisation visant à faire disparaître au sein d'un lot de cellules immunocompétentes les anticorps. Préalablement à toute réutilisation de ce lots de cellules, on effectue une étape de vérification de la disparition effective de ces 10 anticorps.

Il est important de s'assurer de l'intégrité structurelle et fonctionnelle des cellules cryo-conservées, afin de garantir leur fiabilité en vue d'une utilisation différée.

15 Les lots de cellules immuno-compétentes ou de composants du système hématopoïétique peuvent ainsi être stockés sur de grandes périodes de temps variables, qui peuvent aller de quelques jours à plusieurs décennies, pourvu qu'un stockage approprié des composants du système 20 hématopoïétique sur le long terme soit garanti. Par ailleurs, le principe de ne pas stocker tous les lots d'un patient sur le même site contribue sensiblement à la sécurité de la fourniture.

Tout au long de ces séquences de traitement, des 25 données relatives à chaque étape élémentaire sont collectées, rassemblées et stockées dans une base de données de gestion de cellules qui reçoit également des données en provenance du système expert incluant les données d'identité du sujet. Les cellules immuno-compétentes stockées appartenant à un sujet humain ou 30 animal constituent sa bibliothèque immunitaire

personnelle qui est reliée à la base de données de gestion de cellules qui peut être située au sein d'un centre de gestion contrôlant la pluralité de sites de stockage et un ou plusieurs centres de préparation et de 5 cryoconservation.

Lorsque le centre de gestion reçoit une demande de réutilisation au bénéfice d'un sujet humain ou animal, une identification des lots personnels de cellules est réalisée en consultant (R) la base de données de gestion 10 de cellules et en recevant (D) de ladite base de données des données d'identification associées à un lot de cellules approprié qui est transmis, de préférence par transport express, depuis son site de stockage vers un centre équipé spécifiquement pour une utilisation 15 différée. Ce centre peut d'ailleurs être le centre dans lequel le prélèvement initial a été réalisé.

Le lot transmis est ensuite reconditionné à température ambiante et les cellules immunocompétentes sont mises en culture et/ou soumises à un traitement ex- 20 vivo. Des paramètres d'un protocole de réutilisation sont déterminés à partir de données d'identité obtenues en interrogeant la base de données de gestion de cellules et par traitement de ces données en vue par exemple de déterminer un rapport optimal entre lymphocytes T4 et T8 25 pour une réinjection. Ce protocole de réutilisation est ensuite mise en œuvre dans un processus de réutilisation appliquée au sujet humain ou animal.

Le procédé de gestion selon l'invention permet la constitution tout au long de la vie d'un sujet humain ou 30 animal à la fois d'une bibliothèque cellulaire personnelle et d'une base de données personnelle

contenant des données résultant des séquences successives de caractérisation et des données générées par utilisation du système expert, en référence à la figure 2. A titre d'exemple, à un instant  $T_0$ , un sujet humain ou 5 animal est soumis à un processus de caractérisation d'état et d'identification  $SCo$  qui fournit des informations caractérisant l'identité physiologique et l'état de santé du sujet. Si cette séquence de caractérisation conduit à une évaluation correcte, une 10 séquence de prélèvement de cellules immuno-compétentes est alors effectuée à un instant  $TCo$  sur le sujet humain ou animal. Ce processus de caractérisation d'état et d'identification réalise une opération de test « screening » et d'évaluation biologique du sujet 15 concerné.

A un instant ultérieur  $T_j$ , une autre séquence de caractérisation d'état est réalisée sur le sujet humain ou animal et cette séquence conduit à des données révélant un trouble physiologique empêchant tout 20 prélèvement de cellule. Un traitement thérapeutique peut alors être proposé afin de remédier au trouble diagnostiqué et une autre séquence de caractérisation est réalisée ultérieurement à un instant  $T_n$  jusqu'à obtenir une évaluation correcte autorisant une séquence  $i$  de 25 prélèvement de cellules immunocompétentes.

Les données issues des séquences successives de caractérisation d'état sont rassemblées et traitées dans le système expert et stockées dans la base de données de gestion de cellules, tandis que les cellules 30 immunocompétentes prélevées enrichissent la bibliothèque de cellules personnelle du sujet.

Quand un processus de réutilisation de cellules immunocompétentes est prescrit pour un sujet humain ou animal, un protocole d'utilisation différée est déterminé en utilisant des données stockées dans la base de données 5 avec, par exemple, des proportions optimales entre chaque type de cellules. Les cellules immunocompétentes sélectionnées sont ensuite extraites de la bibliothèque personnelle de cellules et, si nécessaire, traitées ex-vivo. Lorsque ces cellules immunocompétentes sont prêtes 10 à être utilisées, un processus de réutilisation selon le protocole personnel prédéterminé est entrepris à l'instant  $T_u$ .

On peut prévoir qu'un patient ou sujet suivant ce programme dispose d'un stock de cellules 15 immunocompétentes ou de composants du système hématopoïétique, qui lui permet, par exemple, de prévoir des auto-utilisations successives, notamment sous la forme d'auto-injections, sur une période de temps, dans le but de renforcer son système immunitaire ou dans un 20 objectif de thérapie génique, ou encore pour une utilisation massive si nécessaire.

Le procédé de gestion selon l'invention est par exemple implémenté sous la forme d'un ensemble logiciel installé sur des systèmes de traitement de données et de 25 gestion, qui peuvent être implantés dans des centres de gestion de lots et peuvent être connectés à l'ensemble des sites de traitement de données situés dans les centres de cytophérèse, de stockage et de logistique rapide.

30 Outre les nombreuses applications envisagées dans le domaine de la thérapeutique humaine, le procédé selon

l'invention peut aussi trouver des applications particulièrement importantes dans le domaine de la production animale de masse, notamment comme alternative à l'antibiothérapie. Ils peuvent également être mis en œuvre 5 dans le domaine des chevaux de course pour leur fournir une protection immunitaire, ainsi que pour les animaux domestiques comme facteur anti-vieillissement et pour son action sur le système immunitaire.

Bien sûr, l'invention n'est pas limitée aux exemples 10 qui viennent d'être décrits et de nombreux aménagements peuvent être apportés à ces exemples sans sortir du cadre de l'invention. Ainsi, on peut prévoir, dans le cadre des phases de prélèvement et de réutilisation, des étapes techniques supplémentaires en fonction d'impératifs 15 médicaux et de contraintes de sécurité. Les moyens de communication mis en œuvre entre les divers centres opérationnels et de gestion peuvent être de toute nature.

Par ailleurs, les informations collectées dans le cadre du procédé de gestion selon l'invention peuvent 20 être avantageusement traitées à des fins statistiques, avec des applications dans le domaine de la prévention et de l'assurance.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes prélevées sur des sujets humains ou animaux en vue d'une utilisation différée, comprenant pour chacun de ces sujets humains ou animaux:
  - un conditionnement et une conservation de lots de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, dans un ou plusieurs centres de stockage, et
  - une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées,
- 10 - caractérisé en ce qu'il comprend en outre :
  - une collecte d'informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal, réalisée préalablement ou au cours du prélèvement de cellules immuno-compétentes, et
  - un traitement desdites informations caractéristiques pour déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes issues de la bibliothèque personnelle dudit sujet humain ou animal.
- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les informations caractérisant l'état du sujet animal ou humain sont obtenues à partir d'un traitement d'un échantillon de sang prélevé sur le sujet humain ou animal.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations bio-électroniques résultant d'un traitement de mesures respectives du pH, du potentiel d'oxydo-réduction Rh2 et de la résistivité  $\rho$  du sang préalablement prélevé (méthode bioélectronique de Vincent).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations issues d'un traitement d'images de cristallisation sensible du sang préalablement prélevé sur ledit sujet humain ou animal.

15

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations issues d'une étude de capillarité d'éléments du système pileux dudit sujet humain ou animal.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état des sujets humains ou animaux et les informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes desdits sujets humains ou animaux sont introduites dans un système expert utilisé pour déterminer des paramètres des protocoles d'utilisation différée.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ce système expert est conçu pour procurer une interprétation desdites informations caractéristiques de l'état et desdits informations immunitaires d'un sujet 5 humain ou animal par rapport à un gène particulier.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le traitement des informations caractéristiques de l'état d'un sujet humain 10 ou animal est agencé pour fournir une détermination de proportions optimales respectives de différentes cellules immuno-compétentes en vue de leur utilisation différée.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce 15 que le traitement des informations caractéristiques de l'état d'un sujet humain procure une détermination d'un rapport optimal entre lymphocytes T4 et T8 en vue de leur utilisation différée.

20 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de lymphocytes sur un sujet humain ou animal, caractérisé en ce que les cellules immuno-compétentes préalablement prélevées et conservées 25 sont soumis à un traitement ex-vivo préalablement à leur réinjection.

11. Procédé selon la revendication 10, mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de 30 lymphocytes T avec une activité cytotoxique spécifique après croissance ex-vivo.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, mis en œuvre dans un protocole de thérapie génique.

5

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, avant l'étape de cryoconservation d'un lot de cellules immuno-compétentes, une étape initiale de cryogénérisation 10 dudit lot conçue pour provoquer la disparition des anticorps initialement présents dans ledit lot.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, préalablement à toute 15 réutilisation d'un lot de cellules immuno-compétentes, une étape pour vérifier la disparition des anticorps dans ce lot.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, lors d'une séquence de conditionnement d'un lot de cellules immuno-compétentes préalablement prélevées, une étape de sélection immunomagnétique pour des lymphocytes ou monocytes purifiés.

25

16. Système pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes, appartenant à des sujets humains ou animaux sur lesquels ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée, mettant en œuvre le procédé selon 30 l'une quelconque des revendications précédentes,

ce système comprenant pour chacun de ces sujets humains ou animaux:

- des moyens pour conditionner et pour conserver des lots de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, 5 dans un ou plusieurs centres de stockage, et
- des moyens pour constituer et pour enrichir une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées 10 dans les cellules immuno-compétentes prélevées, caractérisé en ce qu'il comprend en outre :
  - des moyens pour collecter des informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal, préalablement ou au cours du prélèvement de cellules 15 immuno-compétentes, et
  - des moyens pour traiter lesdites informations caractéristiques en vue de déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes issues de la bibliothèque personnelle dudit 20 sujet humain ou animal.

17. Système selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour obtenir des informations caractéristiques de l'état du sujet animal 25 ou humain à partir d'un traitement d'un échantillon de sang prélevé sur le sujet humain ou animal.

18. Système selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour obtenir des 30 informations bio-électroniques résultant d'un traitement de mesures respectives du pH, du potentiel d'oxydo-

réduction Rh2 et de la résistivité du sang préalablement prélevé (méthode bioélectronique de Vincent).

19. Système selon l'une quelconque des revendications 16  
5 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour obtenir des informations issues d'un traitement d'images de cristallisation sensible du sang préalablement prélevé sur ledit sujet humain ou animal.

10 20. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour obtenir des informations issues d'une étude de capillarité d'éléments du système pileux dudit sujet humain ou animal.

15

21. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour piloter et enrichir un système expert à partir d'informations caractéristiques de l'état des 20 sujets humains ou animaux et d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes desdits sujets humains ou animaux, en vue de déterminer des paramètres des protocoles d'utilisation différée.

25 22. Système selon la revendication 21, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour procurer une interprétation desdites informations caractéristiques de l'état et desdits informations immunitaires d'un sujet humain ou animal par rapport à un gène particulier.

30

23. Système selon l'une quelconque des revendications 16  
à 22, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des  
moyens pour fournir, à partir d'informations  
caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal, une  
5 détermination de proportions optimales respectives de  
différentes cellules immuno-compétentes en vue de leur  
utilisation différée.

24. Système selon la revendication 23, caractérisé en ce  
10 que les moyens de détermination comprennent des moyens  
pour déterminer un rapport optimal entre lymphocytes T4  
et T8 en vue de leur utilisation différée.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes issues d'une bibliothèque personnelle d'un sujet humain ou animal, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes successivement prélevées et conditionnées sous la forme de lots conservés dans un ou plusieurs centres de stockage, caractérisé en ce qu'il comprend :
  - un ensemble de mesures de caractéristiques physiques et/ou biologiques réalisées sur des échantillons de fluide et/ou de poil dudit sujet humain ou animal préalablement ou au cours du prélèvement de cellules immuno-compétentes,
  - une collecte d'informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal résultant desdites mesures,
  - un traitement desdites informations caractéristiques dans un système d'information pour déterminer des paramètres dudit protocole d'utilisation différées, et
  - un stockage desdites informations traitées dans une base de données de gestion de cellules.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les informations caractérisant l'état du sujet animal ou humain sont obtenues à partir d'un traitement d'un échantillon de sang prélevé sur le sujet humain ou animal.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations bio-électroniques résultant d'un traitement de mesures respectives du pH, du potentiel d'oxydo-réduction Rh2 et

de la résistivité  $\rho$  du sang préalablement prélevé (méthode bioélectronique de Vincent).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations issues d'un traitement d'images de cristallisation sensible du sang préalablement prélevé sur ledit sujet humain ou animal.

10

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal comprennent des informations issues d'une étude de capillarité d'éléments du système pileux dudit sujet humain ou animal.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les informations caractéristiques de l'état des sujets humains ou animaux et les informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes desdits sujets humains ou animaux sont introduites dans un système expert utilisé pour déterminer des paramètres des protocoles d'utilisation différée.

25  
30  
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ce système expert est conçu pour procurer une interprétation desdites informations caractéristiques de l'état et desdites informations immunitaires d'un sujet humain ou animal par rapport à un gène particulier.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le traitement des informations caractéristiques de l'état d'un sujet humain ou animal est agencé pour fournir une détermination de proportions optimales respectives de différentes cellules immuno-compétentes en vue de leur utilisation différée.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le traitement des informations caractéristiques de l'état d'un sujet humain procure une détermination d'un rapport optimal entre lymphocytes T4 et T8 en vue de leur utilisation différée.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de lymphocytes sur un sujet humain ou animal, caractérisé en ce que les cellules immuno-compétentes préalablement prélevées et conservées sont soumis à un traitement ex-vivo préalablement à leur réinjection.

11. Procédé selon la revendication 10, mis en œuvre dans un protocole thérapeutique incluant une réinjection de lymphocytes T avec une activité cytotoxique spécifique après croissance ex-vivo.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, mis en œuvre dans un protocole de thérapie génique.

30

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, avant l'étape de cryoconservation d'un lot de cellules

immuno-compétentes, une étape initiale de cryogénérisation dudit lot conçue pour provoquer la disparition des anticorps initialement présents dans ledit lot.

5 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, préalablement à toute réutilisation d'un lot de cellules immuno-compétentes, une étape pour vérifier la disparition des anticorps dans ce lot.

10

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, lors d'une séquence de conditionnement d'un lot de cellules immuno-compétentes préalablement prélevées, une 15 étape de sélection immunomagnétique pour des lymphocytes ou monocytes purifiés.

16. Système pour déterminer des paramètres d'un protocole d'utilisation différée de cellules immuno-compétentes 20 issues d'une bibliothèque personnelle d'un sujet humain ou animal, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes successivement prélevées et conditionnées sous la forme de lots conservés dans un ou 25 plusieurs centres de stockage, mettant en œuvre le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :

- des moyens pour mesurer des caractéristiques physiques et/ou biologiques sur des échantillons de fluide et/ou de 30 poil dudit sujet humain ou animal préalablement ou au cours du prélèvement de cellules immuno-compétentes,

- des moyens pour collecter des informations caractéristiques de l'état dudit sujet humain ou animal,

FEUILLE RECTIFIÉE

lesdites informations caractéristiques résultant desdites mesures,

- des moyens pour traiter lesdites informations caractéristiques en vue de déterminer des paramètres dudit protocole d'utilisation différée, et
- des moyens pour stocker lesdites informations traitées dans une base de données de gestion de cellules.

17. Système selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il est prévu pour traiter des informations caractéristiques de l'état du sujet animal ou humain obtenues à partir d'un traitement d'un échantillon de sang prélevé sur le sujet humain ou animal.

18. Système selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est prévu pour traiter des informations bioélectroniques résultant d'un traitement de mesures respectives du pH, du potentiel d'oxydo-réduction Rh2 et de la résistivité du sang préalablement prélevé (méthode bioélectronique de Vincent).

19. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, caractérisé en ce qu'il est en outre prévu pour traiter des informations issues d'un traitement d'images de cristallisation sensible du sang préalablement prélevé sur ledit sujet humain ou animal.

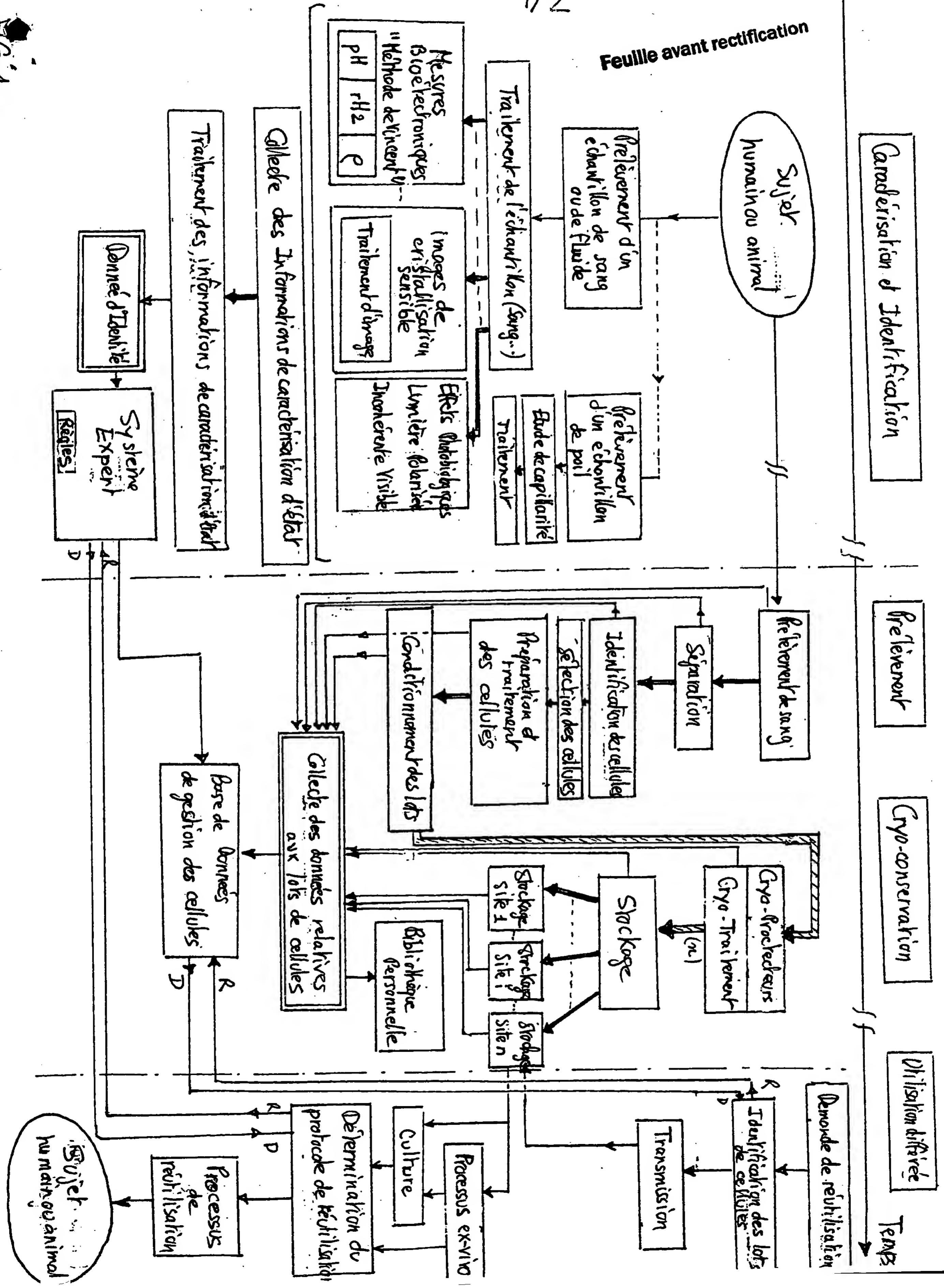
20. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisé en ce qu'il est en outre prévu pour traiter des informations issues d'une étude de capillarité d'éléments du système pileux dudit sujet humain ou animal.

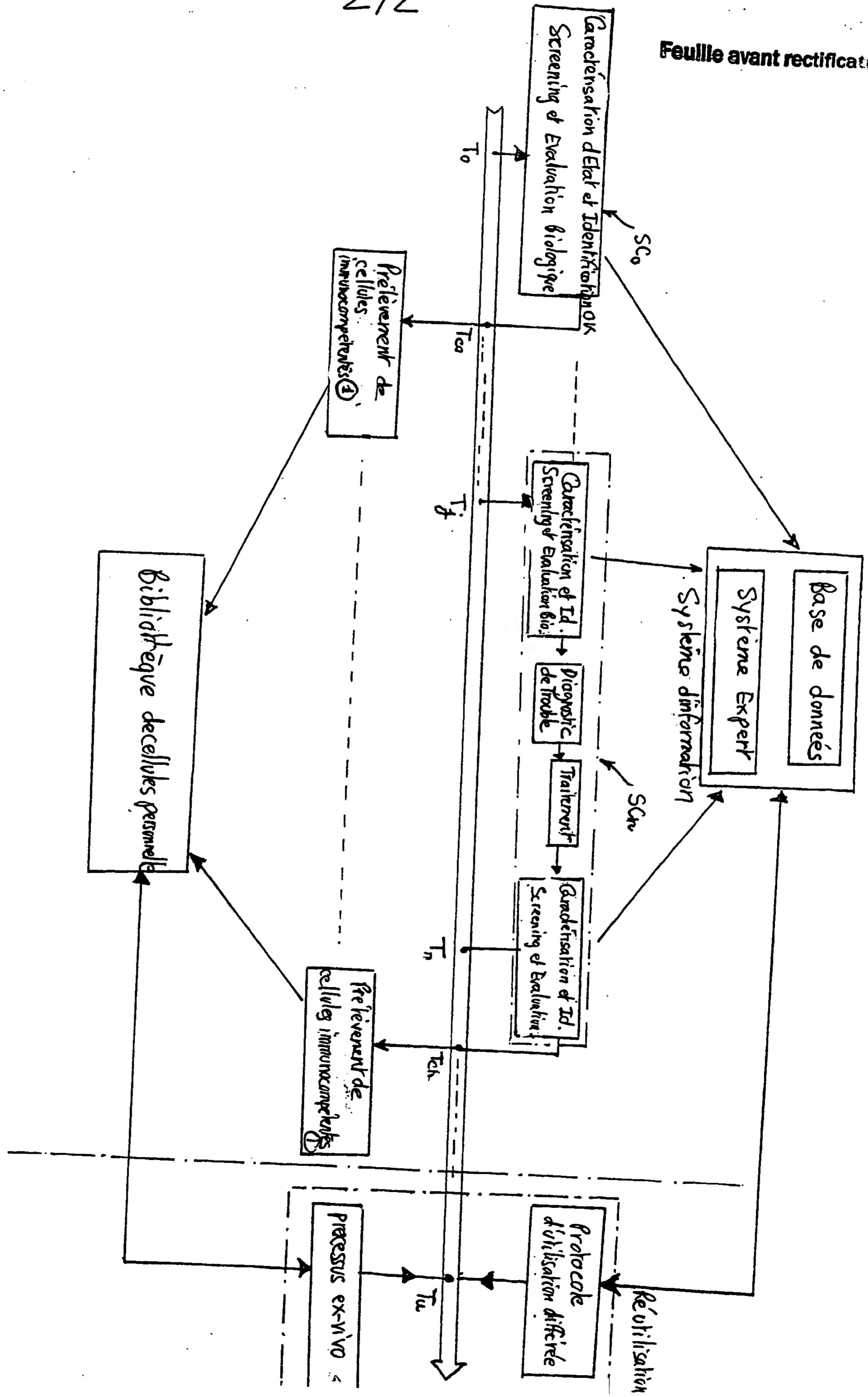
21. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour piloter et enrichir un système expert à partir d'informations caractéristiques de l'état des sujets humains ou animaux et d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes desdits sujets humains ou animaux, en vue de déterminer des paramètres des protocoles d'utilisation différée.

10 22. Système selon la revendication 21, caractérisé en ce que les moyens de traitement sont prévus pour fournir une interprétation desdites informations caractéristiques de l'état et desdits informations immunitaires d'un sujet humain ou animal par rapport à un gène particulier.

15 23. Système selon l'une quelconque des revendications 16 à 22, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour fournir, à partir d'informations caractéristiques de l'état du sujet humain ou animal, une détermination de 20 proportions optimales respectives de différentes cellules immuno-compétentes en vue de leur utilisation différée.

24. Système selon la revendication 23, caractérisé en ce que les moyens de détermination comprennent des moyens pour déterminer un rapport optimal entre lymphocytes T4 et 25 T8 en vue de leur utilisation différée.





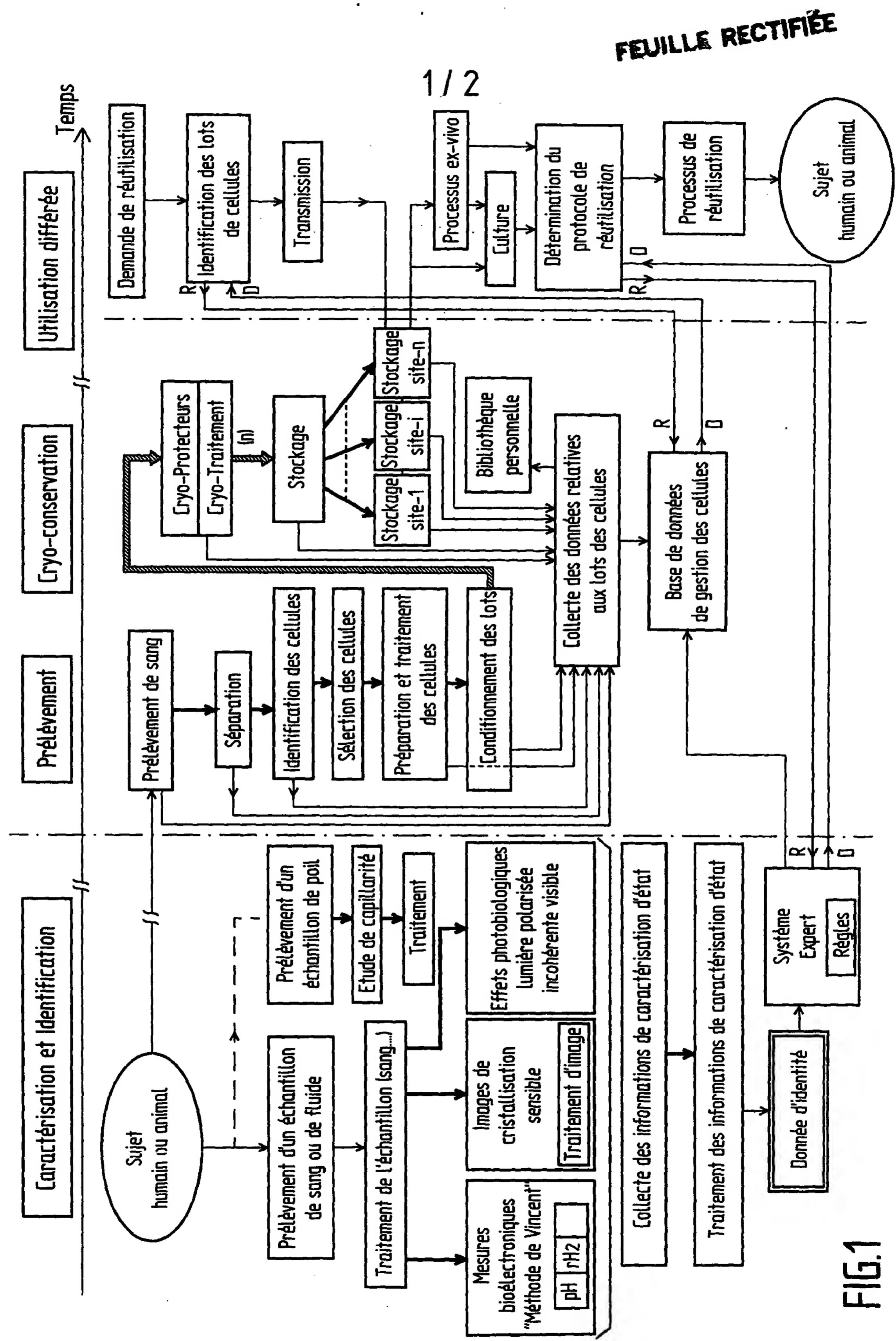


FIG. 1

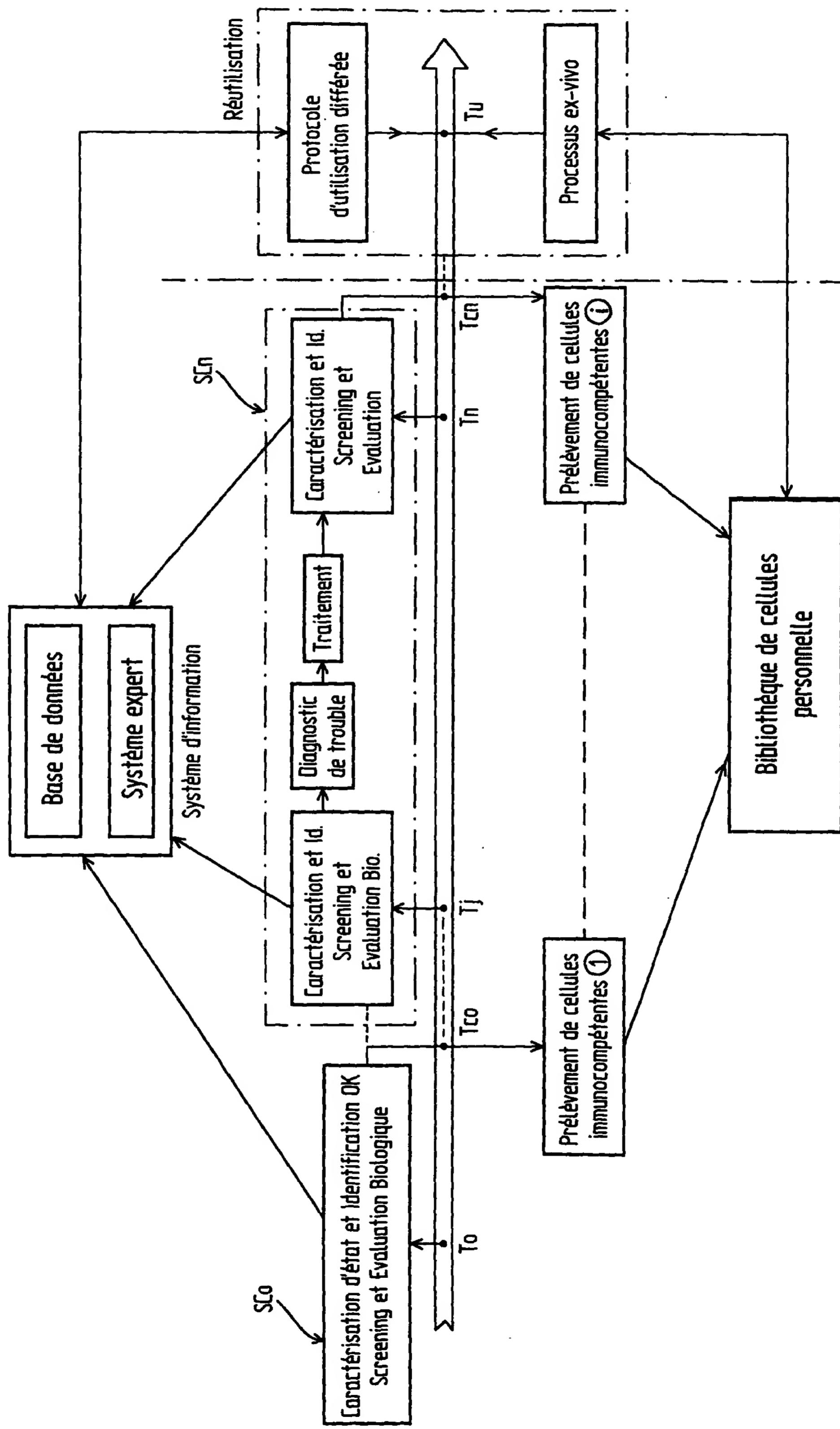


FIG.2



Patrick RAMBAUD  
**METHOD AND SYSTEM FOR MANAGING BATCHES  
OF IMMUNOCOMPETENT CELLS COLLECTED  
FROM HUMAN OR ANIMAL SUBJECTS FOR  
DEFERRED USE, AND RELATED THERAPY METHODS**

Filing Date: October 16, 2000

Appl. No.: 09/685,961

Docket No.: USB00RBA

YOUNG & THOMPSON

(703) 521-2297

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
**PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications  
 déposées avant le commencement de la recherche

 N° d'enregistrement  
 national

 FA 589890  
 FR 0000804

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, X	WO 99 53030 A (LEFESVRE ANDRE) 21 octobre 1999 (1999-10-21) * le document en entier * ---	1-24	C12N5/02 A61K48/00 A61K35/14 A61P37/04
D, A	WO 89 04168 A (BIOCYTE CORP) 18 mai 1989 (1989-05-18) * le document en entier * ---	1, 2, 6, 9-12	
A	DE 34 21 011 A (WILHELMUS BERND DR; SCHMIDT INGE; THOLEN WOLFGANG DR) 12 décembre 1985 (1985-12-12) * le document en entier * ---	1, 2, 6, 9-12	
A	WO 97 36004 A (HOVIG JOHANNES EIVIND ; REE ANNE HANSEN (NO); ENGEBRAATEN OLAV (NO)) 2 octobre 1997 (1997-10-02) * le document en entier * ---	1, 2, 7, 15	
A	WO 99 41613 A (RAO GALLA CHANDRA ; TERSTAPPEN LEON W M M (US); IMMUNIVEST (US); LI) 19 août 1999 (1999-08-19) * abrégé * * page 16, ligne 1 - page 24, ligne 17; exemples 1-9 * ---	1, 2, 15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C12N
A	MARTIN V: "IMMUNOMAGNETISCHE ANREICHERUNG UND DETEKTION METASTASIERENDER TUMORZELLEN. IMMUNOMAGNETIC ENRICHMENT AND DETECTION OF METASTATIC TUMOR CELLS" BIOFORUM, DE, GIT VERLAG, DARMSTADT, février 1996 (1996-02), pages 494-496, XP002900518 * le document en entier * ---	2, 15 -/-	
6		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		15 novembre 2000	Mateo Rosell, A.M.
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

Q  
—  
3  
8  
N.  
R  
—

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

 N° d'enregistrement  
national

 FA 589890  
FR 0000804

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	MAKAROVSKIY A N ET AL: "APPLICATION OF IMMUNOMAGNETIC BEADS IN COMBINATION WITH RT-PCR FOR THE DETECTION OF CIRCULATING PROSTATE CANCER CELLS" JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS, US, NEW YORK, NY, vol. 11, 1997, pages 346-350, XP002900517 * le document en entier * --- BEROIS N ET AL: "DETECTION OF RARE HUMAN BREAST CANCER CELLS. COMPARISON OF AN IMMUNOMAGNETIC SEPARATION METHOD WITH IMMUNOCYTOCHEMISTRY AND RT-PCR" ANTICANCER RESEARCH, HELLENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS, GR, vol. 17, no. 4A, 1997, pages 2639-2646, XP002900516 ISSN: 0250-7005 * le document en entier * --- EP 0 316 861 B (BECTON DICKINSON CO) 28 juin 1995 (1995-06-28) * le document en entier * --- WO 95 28638 A (SABAL JACQUELINE A) 26 octobre 1995 (1995-10-26) * le document en entier * --- DATABASE WPI Section Ch, Week 199721 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1997-234560 XP002152630 & RU 2 067 766 C (PUKHOVA YA I), 10 octobre 1996 (1996-10-10) * abrégé * --- -/-/	2, 15	
A		1, 2, 16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
A		1, 2, 5	
A		1	
6			
		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		15 novembre 2000	Mateo Rosell, A.M.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement  
nationalFA 589890  
FR 0000804établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	HAUSER SP; DEPLAZES G: "Das "Lifecare-Konzept" der "okologischen Krebsverhutung". Dokumentation N° 29." SCHWEIZERISCHE RUNDSCHAU FÜR MEDIZIN PRAXIS (SWITZERLAND) , vol. 81, no. 13, 24 mars 1992 (1992-03-24), page 411-4 XP000964572 * le document en entier * ---	1, 3, 5	
A	CAMBON-THOMSEN A & DE LARRE DE LA DORIE A.,: "L'éthique du consentement" BIOFUTUR, vol. 188, avril 1999 (1999-04), pages 28-30, XP002152624 paris * le document en entier * ---	1, 16	
A	DEROIN P: "L'Amérique face à l'information génétique" BIOFUTUR, vol. 181, septembre 1998 (1998-09), pages 24-27, XP002152625 paris * le document en entier * ---	1, 16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	RIFKIN J : "Le droit à une 'intimité génétique' sera une revendication forte au prochain siècle" BIOFUTUR, vol. 181, septembre 1998 (1998-09), page 28 XP002152626 * le document en entier * ---	1 -/-	
6		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		15 novembre 2000	Mateo Rosell, A.M.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement  
nationalFA 589890  
FR 0000804établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	HERMITTE M.A: "Assurance, emploi: la nouvelle donnée" BIOFUTUR, vol. 181, septembre 1998 (1998-09), pages 30-33, XP002152627 * le document en entier * ---	1,16	
A	DIANOUX L ET KLARSFELD A: "Une fiction collective se met en place pour assurer l'acceptabilité sociale des tests génétiques" BIOFUTUR, vol. 181, septembre 1998 (1998-09), page 34 XP002152628 * le document en entier * ---	1,16	
A	CRNS - ETHIQUE EN SCIENCES DE VIE Extraits de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978. "Traitements automatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé". Extraction d'Internet via <URL: HTTP://WWW.CNRS.FR/SDV/INFLIBMODIF.HTML 13 novembre 2000 XP002152629 * le document en entier * -----	1,16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
6			
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
15 novembre 2000		Mateo Rosell, A.M.	
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0000804 FA 589890**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **15-11-2000**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9953030	A	21-10-1999	AU	3042199 A	01-11-1999
WO 8904168	A	18-05-1989	US	5004681 A	02-04-1991
			AT	137974 T	15-06-1996
			AU	2610288 A	01-06-1989
			DE	3855301 D	20-06-1996
			DE	3855301 T	09-01-1997
			EP	0343217 A	29-11-1989
			JP	8000069 B	10-01-1996
			JP	3501207 T	22-03-1991
			SG	46352 A	20-02-1998
			US	5192553 A	09-03-1993
DE 3421011	A	12-12-1985		AUCUN	
WO 9736004	A	02-10-1997	AU	703262 B	25-03-1999
			AU	2311697 A	17-10-1997
			BR	9708256 A	03-08-1999
			CA	2250202 A	02-10-1997
			CN	1214738 A	21-04-1999
			CZ	9802865 A	17-02-1999
			EP	0894146 A	03-02-1999
			HU	9901786 A	28-09-1999
			JP	2000509250 T	25-07-2000
			NO	984489 A	25-09-1998
			PL	329038 A	01-03-1999
			SK	141698 A	18-01-2000
WO 9941613	A	19-08-1999	AU	2763699 A	30-08-1999
			BR	9907852 A	24-10-2000
EP 0316861	B	24-05-1989	US	5023785 A	11-06-1991
			AT	124554 T	15-07-1995
			CN	1034282 A, B	26-07-1989
			DE	3854076 D	03-08-1995
			DE	3854076 T	02-11-1995
			EP	0316861 A	24-05-1989
			ES	2076154 T	01-11-1995
			GR	3017537 T	31-12-1995
			JP	2021364 A	24-01-1990
WO 9528638	A	26-10-1995	AU	2281395 A	10-11-1995
			US	5610071 A	11-03-1997
RU 2067766	C	10-10-1996		AUCUN	

